

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

6 W 2170-07

(11)Publication number : 62-029557

(43)Date of publication of application : 07.02.1987

(51)Int.Cl.

C07C 91/44

C07C 93/14

C07C 93/26

C07C121/78

C07C149/42

(21)Application number : 60-168175 (71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT FACTORY INC

(22)Date of filing : 29.07.1985 (72)Inventor : HASHIMOTO KINJI  
GOTO KYOTO  
KANAI KENICHI  
TSUDA YOSHIAKI

(54) DILOWER ALKYLPHENOL DERIVATIVE

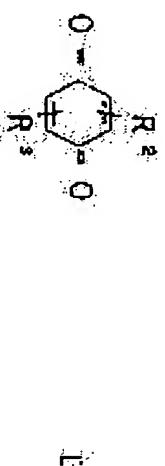
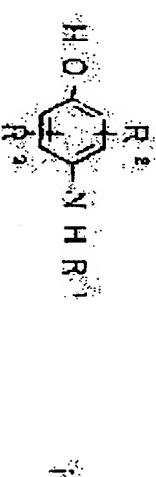
## (57)Abstract:

**NEW MATERIAL:** A compound expressed by formula I (R<sub>1</sub> is phenyl having 1W3 substituent groups selected from halogen, carboxyl, OH, amino, lower alkylthio and phenylthio, etc.; R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> are lower alkyl).

**EXAMPLE:** 4-(4-Fluorophenylamino)-2,6-di-tert-butylphenol.

**USE:** Useful as an anti-inflammatory agent antirheumatic agent, antiallergic agent, analgesic agent, diuretic agent, antithrombotic agent, hypotensive agent, antihyperlipemic agent, etc., and exhibiting blocking action and regulating action on biosynthesis of prostaglandin and hypolipemic action, etc.

**PREPARATION:** A benzoquinone derivative expressed by formula II is condensed with an aniline derivative expressed by the formula R<sub>1</sub>NH<sub>2</sub> in the presence of a catalyst, e.g. BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, at 30W200° C to give a compound expressed by formula III, which is then reduced with an aqueous solution of a hydrosulfite added thereto to afford the aimed compound expressed by formula I.



III

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of  
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of  
rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C), 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

## ⑪ 公開特許公報 (A)

昭62-29557

⑫ Int.Cl.

C 07 C 91/44  
93/14  
93/26  
121/78  
149/42

識別記号

府内整理番号

7162-4H  
7162-4H  
7162-4H  
7451-4H  
7188-4H

⑬ 公開 昭和62年(1987)2月7日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全10頁)

⑭ 発明の名称 ジ低級アルキルフェノール誘導体

⑮ 特願 昭60-168175

⑯ 出願 昭60(1985)7月29日

⑰ 発明者 橋本 謙治 鳴門市撫養町北浜字宮の東21番地の9  
 ⑱ 発明者 後藤 清人 鳴門市瀬戸町明神字馬越57  
 ⑲ 発明者 金井 健一 鳴門市大津町吉永62の6  
 ⑳ 発明者 津田 嘉章 阿南市新野町馬場76  
 ㉑ 出願人 株式会社 大塚製薬工場 鳴門市撫養町立岩字芥原115  
 ㉒ 代理人 弁理士 三枝 英二 外2名

## 明細書

発明の名称 ジ低級アルキルフェノール誘導体

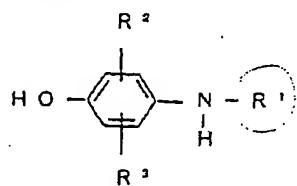
及びその塩。

特許請求の範囲

発明の詳細な説明

① 一般式

## 産業上の利用分野



(式中 R<sup>1</sup> はハロゲン原子、カルボキシル基、水酸基、アミノ基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ハロゲノ置換低級アルキル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルチオ基及びフェニルチオ基から選ばれる置換基の1~3個を有するフェニル基を示す。R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は各々同一又は異なるて低級アルキル基を示す。)

で表わされるジ低級アルキルフェノール誘導体

本発明は、新規なジ低級アルキルフェノール誘導体及びその塩に関する。

## 従来の技術

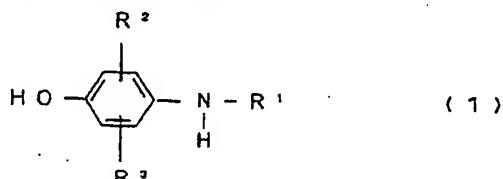
本発明のジ低級アルキルフェノール誘導体は、文獻未載の新規化合物である。

## 発明が解決しようとする問題点

本発明は、後記するように医薬品として有用な化合物を提供することを目的とする。

## 問題点を解決するための手段

本発明によれば、下記一般式(1)で表わされる化合物が提供される。

(式中 R<sup>1</sup> はハロゲン原子、カルボキシル基、

水酸基、アミノ基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルチオ基及びフェニルチオ基から選ばれる置換基の1～3個を有するフェニル基を示す。R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は各々同一又は異なつて低級アルキル基を示す。)

本明細書において、低級アルキル基なる語は、炭素数1～6の直鎖状又は分枝鎖状アルキル基を指称するものであり、その具体例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、1-ブチル、ベンチル、ヘキシル基等を例示できる。

低級アルコキシ基なる語は、上記と同様に炭素数1～6の直鎖状又は分枝鎖状アルコキシ基を指称し、その例としては、メトキシ、エトキシ、ブロボキシ、イソプロボキシ、sec-ブトキシ、1-ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ基

ボニルメチル、イソプロボキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチル、ベンチルオキシカルボニルメチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル、1-メトキシカルボニルエチル、2-メトキシカルボニルエチル、3-メトキシカルボニルプロピル、2-メトキシカルボニルブチル、4-メトキシカルボニルブチル、3-メトキシカルボニルベンチル、5-メトキシカルボニルベンチル、4-メトキシカルボニルヘキシル、6-メトキシカルボニルヘキシル、4-エトキシカルボニルブチル、3-(1-ブトキシ)カルボニルプロピル、6-(1-ブロボキシ)カルボニルヘキシル基等を例示できる。

カルボキシ低級アルキル基なる語の例としては、例えばカルボキシメチル、1-カルボキシエチル、2-カルボキシエチル、2-カルボキシプロピル、3-カルボキシプロピル、2-カルボキシブチル、4-カルボキシブチル、3-カルボキシベンチル、5-カルボキシベンチル、3-カルボキシヘキシル、5-カルボキシヘキシル、6-カルボキシヘ

等を例示できる。

ハロゲン原子には、弗素、塩素、溴素及び碘素原子が包含される。

ヒドロキシ低級アルキル基なる語は、上記と同様に炭素数1～6の直鎖状又は分枝鎖状のヒドロキシアルキル基を指称し、その例としてはヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル、1-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシブチル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、1-ヒドロキシベンチル、2-ヒドロキシベンチル、3-ヒドロキシベンチル、4-ヒドロキシベンチル、5-ヒドロキシベンチル、1-ヒドロキシヘキシル、2-ヒドロキシヘキシル、6-ヒドロキシヘキシル基等を例示できる。

低級アルコキシカルボニル低級アルキル基なる語の例としては、例えばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、ブロボキシカル

キシル基等を例示できる。

ハロゲン置換低級アルキル基なる語の具体例としては、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、トリブロモメチル、ヨードメチル、ジヨードメチル、トリヨードメチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、1, 2-ジクロロエチル、2, 2-ジクロロエチル、2-クロロ-2-フルオロエチル、2-ブロモエチル、2, 2-ジブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 3-ジフルオロプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、3, 3-ジクロロプロピル、2, 4-ジブロモブチル、4, 4, 4-トリブロモブチル、4, 4-ジフルオロブチル、3, 5-ジクロロベンチル、5, 5-ジフルオロベンチル、5, 5, 5-トリフルオロベンチル、6, 6-ジブロモヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル基等を例示できる。

低級アルキルカルボニル基なる基の具体例としては、例えばアセチル、エチルカルボニル、1-プロピルカルボニル、2-プロピルカルボニル、1-ブチルカルボニル、2-ブチルカルボニル、1-ブチルカルボニル、1-ベンチルカルボニル、2-ベンチルカルボニル、3-ベンチルカルボニル、1-ヘキシルカルボニル、2-ヘキシルカルボニル、3-ヘキシルカルボニル基等を例示できる。

低級アルキルチオ基なる基の具体例としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、1-プロピルチオ、2-プロピルチオ、1-ブチルチオ、2-ブチルチオ、1-ブチルチオ、1-ベンチルチオ、2-ベンチルチオ、3-ベンチルチオ、1-ヘキシルチオ、2-ヘキシルチオ、3-ヘキシルチオ基等を例示できる。

更に、上記各基の1~3個を置換基として有するフェニル基の具体例としては、次に示す如き各基を例示することができる。

2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、

4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、2,4-ジヒドロキシフェニル、2,4-トリフルオロフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシフェニル、2-トリヒドロキシフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、3,5-ツ(トリフルオロメチル)フェニル、2-カルボキシメチルフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、4-カルボキシメチルフェニル、2,4-ジカルボキシメチルフェニル、2-エトキシカルボニルメチルフェニル、3-エトキシカルボニルメチルフェニル、4-エトキシカルボニルメチルフェニル、2,4-ジエトキシカルボニルメチルフェニル、

2,4,6-トリエトキシカルボニルメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,4,6-トリメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、2-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、2,4-ジエトキシフェニル、2,4,6-トリエトキシフェニル、2-カルボキシメチルフェニル、3-カルボキシメチルフェニル、4-カルボキシメチルフェニル、2,4-ジカルボキシメチルフェニル、2-アセチルフェニル、3-アセチルフェニル、4-アセチルフェニル、2,4-ジアセチルフェニル、2-(1-カルボキシエチル)フェニル、3-(1-カルボキシエチル)フェニル、4-(1-カルボキシエチル)フェニル、2,4-ジ(1-カルボキシエチル)フェニル、2-(2-カルボキシエチル)フェニル、3-(2-カルボキシエチル)フェニル、4-(2-カルボキシエチル)フェニル、2,4-ジ-(2-カルボキシエチル)フェニル、

2-メチルチオフェニル、3-メチルチオフェニル、4-メチルチオフェニル、2,4-ジメチルチオフェニル、2,4,6-トリメチルチオフェニル、3,4,5-トリメチルチオフェニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2,4,6-トリアミノフェニル、2-フェニルチオフェニル、3-フェニルチオフェニル、4-フェニルチオフェニル、2-(1-ベンチルチオ)フェニル、3-(1-ベンチルチオ)フェニル、2,4-ジ(1-ベンチルチオ)フェニル、2,4,6-トリエトキシカルボニルメチルフェニル、2-(1-アチル)フェニル、3-(1-ブチル)フェニル、4-(1-ブチル)フェニル、2,4-ジ(1-ブチル)フェニル、2,4,6-トリー(1-ブチル)フェニル、3-クロロ-2-ヒドロキシフェニル、4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル、5-クロ

ロ-2-ヒドロキシフェニル、6-クロロ-2-ヒドロキシフェニル、4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル、5-クロロ-3-ヒドロキシフェニル、2-(3-カルボキシプロピル)フェニル、3-(3-カルボキシプロピル)フェニル、4-(3-カルボキシプロピル)フェニル、2,4-ジ(3-カルボキシプロピル)フェニル、2-ヒドロキシ-4-カルボキシメチルフェニル、2-ヒドロキシ-5-カルボキシメチルフェニル、2-ヒドロキシ-6-カルボキシメチルフェニル、3-ヒドロキシ-5-カルボキシメチルフェニル、2-カルボキシフェニル、3-ガルボキシフェニル、4-カルボキシフェニル、3,5-ジカルボキシフェニル、2-クロロ-6-カルボキシフェニル、4-クロロ-6-カルボキシフェニル、2-クロロ-4-カルボキシフェニル、3-クロロ-5-カルボキシフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、3,5-ジシアノフェニル、2,4,6-トリシアノフェニル、4-メチル-2-カルボキシフェニル、

6-メチル-2-カルボキシフェニル、2-メチル-4-カルボキシフェニル、3-メチル-5-カルボキシフェニル、4-ヒドロキシ-3-カルボキシフェニル、4-ヒドロキシ-2-カルボキシフェニル、6-ヒドロキシ-2-カルボキシフェニル、2-ヒドロキシメチルフェニル、3-ヒドロキシメチルフェニル、4-ヒドロキシメチルフェニル、2,6-ジ(ヒドロキシメチル)フェニル、2,4,6-トリ(ヒドロキシメチル)フェニル、2-(2-ヒドロキシエチル)フェニル、3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル、4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル、3,5-ジ(2-ヒドロキシエチル)フェニル、2-(1-ヒドロキシエチル)フェニル、3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル、4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル、2,4-ジ(1-ヒドロキシエチル)フェニル、2,4,6-トリ(1-ヒドロキシエチル)フェニル、2-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル、3-(3-ヒドロキシプロピル)フェニル、4-(3-ヒドロキシプロピル)

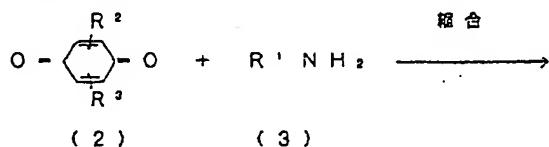
フェニル、3,5-ジ(3-ヒドロキシプロピル)フェニル、2,4-ジ(3-ヒドロキシプロピル)フェニル、2-(4-ヒドロキシプロピル)フェニル、3-(4-ヒドロキシプロピル)フェニル、4-(4-ヒドロキシプロピル)フェニル、2,4-ジ(4-ヒドロキシプロピル)フェニル、2-(1-ヒドロキシソプロピル)フェニル、3-(1-ヒドロキシソプロピル)フェニル、4-(1-ヒドロキシソプロピル)フェニル、2,6-ジ(1-ヒドロキシソプロピル)フェニル、2-クロロ-6-ヒドロキシメチルフェニル、3-クロロ-6-ヒドロキシメチルフェニル、4-クロロ-6-ヒドロキシメチルフェニル、2-クロロ-4-ヒドロキシメチルフェニル、2-クロロ-5-ヒドロキシメチルフェニル、2-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル、2-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)フェニル、2-ヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシエチル)フェニル、3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシエチル)フェニル、6-メチル-2-

(ヒドロキシメチル)フェニル、5-メチル-2-(ヒドロキシメチル)フェニル、4-メチル-2-(ヒドロキシメチル)フェニル、2-メチル-4-(ヒドロキシメチル)フェニル等。

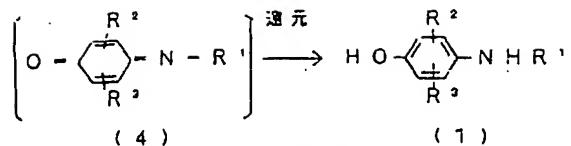
本発明の上記一般式(1)で表わされる化合物及びその塩は、プロスタグランジン生合成の遮断作用や鎮痛作用及び鎮静低下作用を有し、動物、とりわけ哺乳動物に対して、抗炎症、抗リウマチ、抗アレルギー、鎮痛、利尿、血小板凝聚阻止、血圧降下及び抗高脂血症作用を示す。従つてこれは、抗炎症剤、抗リウマチ剤、抗アレルギー剤、鎮痛剤、利尿剤、抗血栓剤、降圧剤及び抗高脂血症剤等の医薬として有用である。

本発明化合物は、例えは下記各反応工程式に示す方法により製造することができる。

〈反応工程式-1〉



特開昭62-29557 (5)



(式中  $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は前記に同じ。)

反応工程式-1によれば、ベンゾキノン誘導体(2)とアニリン誘導体(3)との総合反応及びこれに引続く還元操作により、本発明化合物(1)を取得できる。

上記結合反応は、公知の方法、例えばライカーラ (A. Reiker et al) によるテトラヘドロン (Tetrahedron), 第23巻, 3723頁 (1967年) に記載の方法やフィグエラスら (J. Figueras et al) によるジャーナルオブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 36, 3497 (1971) に記載の方法に基づいて実施できる。より詳細には上記結合反応は、酢酸、BF<sub>3</sub>・Et<sub>2</sub>O 等を触媒として、化合物(2)に対して化合物(3)を1~5倍モル量使用し、無溶媒もしくは例えばテトラヒ

ルコキシカルボニル低級アルキル基を有するフェニル基である化合物(1)を、例えばエーテル、THF等の適当な溶媒中、約1~7倍モル量のLiAlH<sub>4</sub>で還元するか、或いはR'が低級アルキルカルボニル基を有するフェニル基である化合物(1)を、例えばメタノール、エタノール、イソブロパノール及び之等とTHF、ジオキサン等との混合溶媒等の適当な溶媒中、約1.5~5倍モル量のNaBH<sub>4</sub>で還元することによつても收得することができる。

上記各反応により得られる本発明化合物(1)は、慣用される分離手段、例えは溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー等により容易に単離、精製することができる。

また、本発明化合物(1)は、これに適当な酸性化合物を付加反応させることにより、医薬的に許容される酸付加塩とすることができ、本発明はかかる酸付加塩をも包含する。上記酸付加塩を形成し得る酸性化合物としては、例えば塩酸、硫酸、リン酸、具化水素酸等の無機酸及びシウウ酸、マ

ドロフラン(THF)、エーテル、ジオキサン、クロロホルム、1.2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の適当な溶媒中、約30~200℃の温度範囲で実施される。

上記により得られる化合物(4)は、これを反応系内より単離することなく、引続く還元反応に供することができるが、勿論単離してもよい。

還元反応は、通常の方法に従い、例えば上記反応生成物を水中に移し、2～50倍モル量のハイドロサルファイト ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ) 水溶液を添加することにより実施できる。また上記還元反応は、化合物(4)の有するR<sup>1</sup>基の置換基の種類に応じて、例えば酢酸中で亜鉛末を用いる方法、酢酸エチル、アルコール、THF、水等の溶媒中でパラジウム-炭素やPt(O<sub>2</sub>)<sub>2</sub>を触媒として接触水素する方法等によつても実施することができる。

更に本発明化合物(1)においてR<sup>1</sup>がヒドロキシ低級アルキル基を有するフェニル基である化合物は、上記方法に従い得られるR<sup>1</sup>がカルボキシ低級アルキル基を有するフェニル基又は低級ア

レイン酸、フマール酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸等の有機酸を例示できる。更に本発明化合物中、遊離のカルボキシル基を有するものは、これを常法に従いアルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩等、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等、その他の鋼塩等とすることができ、これらも遊離形態の本発明化合物と同様の薬理活性を有しており、本発明範囲内に包含される。

## 实 施 例

以下、本発明を更に詳しく説明するため実施例を挙げる。

卖方例 1

4 - < 4 - フルオロエニルアミノ > - 2 .  
 6 - ジ - t - アチルフェノールの製造  
 2 . 6 - ジ - t - アチル - 1 , 4 - ベンゾキノン 2 . 2 g 及び 1 - フルオロアニリン 3 . 3 g を、  
 THF 60 mL に溶解し、これに  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$   
 の 0 . 3 mL を加え 6 時間還流した。冷後、水 50  
 mL を加え、次いで  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  20 g の水

150 ml 溶液を、室温下に加え、反応混合物の赤色が消失するまで約15分間、搅拌を続けた。その後、水に移し、エチルエーテルで抽出し、有機層を塩酸水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して得られる粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (Et<sub>2</sub>O : ヘキサン = 1 : 10) で精製して、目的化合物2gを得た。

得られた化合物の物性は、第1表にNo.1として示す。

#### 実施例2～23

実施例1と同様にして、第1表に示す化合物No.2～11を製造した。

また、同様にして化合物No.12～23の逆離ベースを製造し、之等にそれぞれ4Nの塩酸／酢酸エチルを加えて、塩酸塩の形態の目的化合物のそれぞれを得た。

得られた各化合物の物性を第1表に示す。

#### 実施例24

4-(3-カルボキシフェニルアミノ)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノールの製造

#### 4-(3-ヒドロキシメチルフェニルアミノ)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール・塩酸塩の製造

実施例24で得られた4-(3-カルボキシフェニルアミノ)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール1.8gを、THF30mlに溶解し、その溶液を、LiAlH<sub>4</sub> 1.7gのエチルエーテル150ml溶液中に搅拌下、室温にて滴下し、次いで反応混合物を3.5時間還流した。冷後、合水エチルエーテル、次いで水を用いて過剰のLiAlH<sub>4</sub>を注意深く分離し、有機層を分取し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して得られる粗生成物を、再びエチルエーテル100mlに浴かし、これに4Nの塩酸／酢酸エチル溶液6mlを加え、析出した結晶を沪取り、エチルエーテルで洗浄し、風乾して、目的化合物1.5gを得た。

該化合物の物性を化合物No.31として第1表に示す。

#### 実施例32～40

実施例31と同様の操作により、第1表に示す

2,6-ジ-tert-ブチル-1,4-ベンゾキノン6.6g、2-アミノ安息香酸4.2g及び酢酸6滴を、2時間加熱搅拌した後、放冷し、次いで反応混合物に水約50mlを加え、更に、THF200mlを加え、更にNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 50gの水300ml溶液を室温で加え、赤色が褪色するまで約15分間搅拌し、その後、水に移し、酢酸エチルで抽出し、有機層を実施例1と同様に処理し、カラムクロマトグラフィー (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : THF = 5 : 1) で精製して、目的化合物6.7gを得た。

得られた化合物の物性を、第1表に化合物No.24として示す。

#### 実施例25～30

実施例24と同様にして、第1表に化合物No.25～29として示す各化合物を得た。

また、同様にして化合物No.30の逆離ベースを製造し、これに4N塩酸／酢酸エチルを加えて、塩酸塩の形態の目的化合物を得た。

#### 実施例31

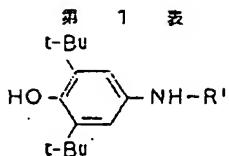
化合物No.32～40を得た。

#### 実施例41

#### 4-(3-α-メチルヒドロキシメチルフェニルアミノ)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール・塩酸塩の製造

実施例10で得られた4-(3-アセチルフェニルアミノ)-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール(化合物No.10)1gを、エタノール17ml及びTHF3mlに溶解し、これに氷冷搅拌下にNaBH<sub>4</sub> 200mgをゆっくり加え、次いで反応混合物を1時間搅拌した。反応混合物を水に移し、エチルエーテルで抽出し、有機層の黄赤色が褪色するまで、有機層を10%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>水溶液で洗浄し、次に塩酸水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、約100mlに濃縮した後、4N塩酸／酢酸エチル溶液6mlを加え、析出した結晶を沪取り、エチルエーテルで洗浄し、風乾して目的化合物1gを得た。

該化合物の物性を下記第1表に化合物No.41として示す。

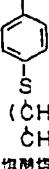
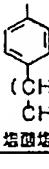
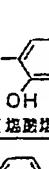


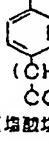
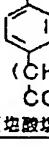
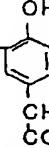
化合物 No.	R'	<sup>1</sup> H-NMR	融点 (°C)
1	<chem>-c1cc(F)ccccc1</chem>	6.80-7.10 (4H, m) 6.83 (2H, s), 5.37 (1H, bs), 4.91 (1H, s) 1.42 (18H, s) (CDCl <sub>3</sub> )	102 102.5
2	<chem>-c1ccc(Cl)ccccc1</chem>	6.60-7.35 (4H, m) 7.02 (2H, s), 5.95 (1H, bs), 5.04 (1H, s) 1.43 (18H, s) (CDCl <sub>3</sub> )	114 116
3	<chem>-c1ccc(O)ccccc1</chem>	6.80-7.18 (4H, m) 6.74 (2H, s), 5.50 (2H, bs), 4.82 (1H, s) 1.40 (18H, s) (CDCl <sub>3</sub> )	168 170
4	<chem>-c1cc(C(F)(F)F)ccccc1</chem>	6.90-7.36 (4H, m) 6.99 (2H, s), 5.62 (1H, bs), 5.02 (1H, s) 1.43 (18H, s) (CDCl <sub>3</sub> )	81 81.5

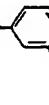
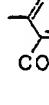
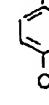
化合物 No.	R'	<sup>1</sup> H-NMR	融点 (°C)
5	<chem>-c1ccccc1</chem> CH <sub>2</sub> COOH	7.40 (2H, bs), 7.10 (2H, d, J=8.6), 6.96 (2H, s), 6.82 (2H, d, J=8.6), 5.00 (1H, bs), 3.54 (2H, s), 1.42 (18H, s) (CDCl <sub>3</sub> )	180 以上
6	<chem>-c1ccccc1</chem> CH <sub>2</sub> COOEt	7.11 (2H, d, J=8.6) 6.96 (2H, s) 6.82 (2H, d, J=8.6) 5.50 (1H, bs), 4.94 (1H, s), 4.14 (2H, q, J=7.0), 3.51 (2H, s) 1.42 (18H, s), 1.24 (3H, t, J=7.0) (CDCl <sub>3</sub> )	119 120
7	<chem>-c1ccccc1</chem> OCH <sub>3</sub>	6.84 (2H, s) 6.80-7.00 (4H, m) 5.30 (1H, bs), 4.83 (1H, s), 3.77 (3H, s) 1.41 (18H, s) (CDCl <sub>3</sub> )	94 94.5
8	<chem>-c1ccccc1</chem> CH <sub>2</sub> COOH	6.66-7.25 (4H, m) 6.97 (2H, s), 4.95 (1H, bs), 3.55 (2H, s) 1.42 (18H, s) (CDCl <sub>3</sub> )	132 133.5

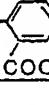
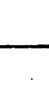
化合物 No.	R'	<sup>1</sup> H-NMR	融点 (°C)
9	<chem>-c1ccccc1</chem> C-O CH <sub>3</sub>	7.83 (2H, d, J=8.8) 7.03 (2H, s) 6.80 (2H, d, J=8.8) 5.90 (1H, bs), 5.10 (1H, s), 2.50 (3H, s) 1.44 (18H, s) (CDCl <sub>3</sub> )	176 179
10	<chem>-c1ccccc1</chem> C-O CH <sub>3</sub>	7.00-7.52 (4H, m) 7.00 (2H, s), 5.65 (1H, bs), 5.00 (1H, s) 2.55 (3H, s), 1.43 (18H, s) (CDCl <sub>3</sub> )	165 166
11	<chem>-c1ccccc1</chem> CH-CH <sub>3</sub> COOH	7.14 (2H, d, J=8.0) 6.96 (2H, s) 6.92 (2H, d, J=8.0) 4.98 (1H, s) 3.64 (1H, q, J=7.0) 1.46 (3H, d, J=7.0) 1.42 (18H, s) (CDCl <sub>3</sub> )	178 181
12	<chem>-c1ccccc1</chem> SCH <sub>3</sub> (塩酸塩)	7.11-7.91 (6H, m) 2.41 (3H, s) 1.36 (18H, s) (CDCl <sub>3</sub> )	124 127 (分解)

化合物 No.	R'	<sup>1</sup> H-NMR	融点 (°C)
13	<chem>-c1ccccc1</chem> OCH <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub> OCH <sub>3</sub> (塩酸塩)	7.98 (3H, bs) 6.93 (2H, s) 6.28 (2H, s) 3.70 (6H, s) 3.57 (3H, s) 1.37 (18H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )	135 以上
14	<chem>-c1ccccc1</chem> (2塩酸塩)	7.51-7.21 (4H, m) 7.15 (2H, s) 1.41 (18H, s) (CD <sub>3</sub> OD)	225 以上
15	<chem>-c1ccccc1</chem> S <chem>c1ccccc1</chem> (塩酸塩)	7.35 (2H, s) 7.41-7.11 (9H, m) 1.41 (18H, s) (CD <sub>3</sub> OD)	158 161
16	<chem>-c1ccccc1</chem> S <chem>c1ccccc1</chem> (塩酸塩)	7.45-6.65 (9H, m) 6.85 (2H, s), 1.35 (18H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> - CD <sub>3</sub> OD)	133 138

化合物 No.	R <sup>1</sup>	<sup>1</sup> H-NMR	融点 (°C)
17		7.77 (2H, bs), 7.38 (1H, s), 7.18 (2H, d, J=8.5), 6.91 (2H, s), 6.88 (2H, d, J=8.5), 2.76 (2H, t, J=6.1), 1.71-1.15 (6H, s), 1.37 (18H, s), 0.83 (3H, t, J=6.5) (DMSO-d <sub>6</sub> )	136.5 138.5
18		7.04, 7.00 (6H), 2.50 (2H, bt, J=7.0), 1.37 (18H, s), 1.30-1.70 (4H, s), 0.89 (3H, bt, J=6.5) (DMSO-d <sub>6</sub> )	164 166
19		7.26 (2H, s), 7.21 (1H, dd, J=8.5, 1.8), 7.03 (1H, d, J=1.8), 6.97 (1H, d, J=8.5), 1.43 (18H, s) (CD <sub>3</sub> OD)	186 188
20		6.99, 6.96 (6H, bs), 2.21 (3H, s), 1.36 (18H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )	183 186 (分解)

化合物 No.	R <sup>1</sup>	<sup>1</sup> H-NMR	融点 (°C)
21		7.45 (2H, d, J=8.5), 7.33 (2H, d, J=8.5), 7.23 (2H, s), 2.97 (2H, t, J=7.1), 2.63 (2H, t, J=6.8), 1.41 (18H, s) (CD <sub>3</sub> OD)	191 193 (分解)
22		6.98, 6.94, 6.91 (6H), 2.49 (2H, bt, J=7.5), 2.20 (2H, bt, J=7.0), 1.60-1.95 (2H, s), 1.36 (18H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )	187 189 (分解)
23		7.32 (2H, s), 7.30 (1H, d, J=2.0), 7.25 (1H, dd, J=8.7, 2.0), 7.01 (1H, d, J=8.7), 3.56 (2H, s), 1.41 (18H, s) (CD <sub>3</sub> OD)	228.5 229.5 (分解)

化合物 No.	R <sup>1</sup>	<sup>1</sup> H-NMR	融点 (°C)
24		7.98 (1H, bs), 7.57 (1H, bs), 7.00-7.30 (3H, s), 6.92 (2H, s), 6.65 (1H, bs), 1.38 (18H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )	257 258.5 (分解)
25		9.10 (1H, bs), 8.02 (1H, dd, J=7.5), 7.30 (1H, bt, J=7.5), 7.07 (2H, s), 6.95 (1H, dd, J=7.5), 6.65 (1H, bt, J=7.5), 5.12 (1H, bs), 1.45 (18H, s) (CDCl <sub>3</sub> )	215 225 (分解)
26		8.34 (1H, bs), 7.71 (2H, d, J=8.8), 6.95 (2H, s), 6.86 (2H, d, J=8.8), 6.75 (1H, bs), 1.39 (18H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )	242 244 (分解)

化合物 No.	R <sup>1</sup>	<sup>1</sup> H-NMR	融点 (°C)
27		7.95 (1H, d, J=2.4), 7.22 (1H, dd, J=9.2, 2.4), 7.03 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=9.2), 5.18 (1H, s), 1.44 (18H, s) (CDCl <sub>3</sub> )	225 以上
28		7.41 (2H, d, J=8.8), 7.00 (2H, s), 6.76 (2H, d, J=8.8), 5.88 (1H, s), 5.13 (1H, s), 1.43 (18H, s) (CDCl <sub>3</sub> )	176.5 178.5
29		7.80 (1H, d, J=2), 7.12 (1H, dd, J=10.2), 7.03 (2H, s), 6.90 (1H, d, J=10), 5.07 (1H, broad s), 2.25 (3H, s), 1.45 (18H, s) (CDCl <sub>3</sub> )	217.5 218.5 (分解)
30		7.56 (1H, d, J=3), 7.22 (1H, dd, J=10.3), 6.91 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=10), 1.37 (18H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )	220 221 (分解)

化合物No.	R'	<sup>1</sup> H-NMR	融点(℃)
31		6.70-7.20 (4H, s) 6.94 (2H, s) 4.39 (2H, s) 1.37 (18H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )	218   219 (分解)
32		7.30-6.80 (4H, s) 6.86 (2H, s) 4.50 (2H, s) 1.36 (18H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )	135 以上 (分解)
33		7.04, 7.02, 6.98 (6H) 3.55 (2H, t, J=7.2) 2.63 (2H, t, J=7.2) 1.37 (18H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )	205   207 (分解)
34		7.38 (4H, s) 7.26 (2H, s) 3.57 (2H, t, J=6.3) 2.77 (2H, t, J=8.3) 1.70-2.01 (2H, s) 1.41 (18H, s) (CD <sub>3</sub> OD)	193   196 (分解)

化合物No.	R'	<sup>1</sup> H-NMR	融点(℃)
35		6.96, 6.93, 6.90 (6H) 3.39 (2H, dt, J=7.1) 2.47 (2H, dt, J=7.1) 1.25-1.70 (4H, s) 1.36 (18H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )	170   171 (分解)
36		6.54-7.16 (4H, s) 6.92 (2H, s) 3.57 (2H, t, J=7.0) 2.62 (2H, t, J=7.0) 1.37 (18H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )	176   179 (分解)
37		7.05 (2H, d, J=8.0) 6.88 (2H, d, J=8.0) 6.93 (2H, s) 2.23-3.57 (2H, s) 2.50-2.80 (1H, s) 1.36 (18H, s) 1.14 (3H, d, J=7.0) (DMSO-d <sub>6</sub> )	187   188 (分解)
38		6.83-7.27 (3H, s) 6.83 (2H, s) 4.48 (2H, s) 1.36 (18H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )	98   105

化合物No.	R'	<sup>1</sup> H-NMR	融点(℃)
39		7.31 (2H, s) 7.18-7.25 (2H, s) 6.96 (1H, d, J=8.8) 3.70 (2H, d, J=6.6) 2.75 (2H, d, J=6.6) 1.41 (18H, s) (CD <sub>3</sub> OD)	145 以上 (分解)
40		6.69-7.17 (3H, s) 6.80 (2H, s) 4.45 (2H, s) 2.22 (3H, s) 1.36 (18H, s) (DMSO-d <sub>6</sub> )	133 以上 (分解)
41		6.63-7.17 (4H, s) 6.92 (2H, s) 4.60 (1H, q, J=6.5) 1.37 (18H, s) 1.28 (3H, d, J=6.5) (DMSO-d <sub>6</sub> )	167   168 (分解)

(以上)

## 手 続 補 正 書(自発)

昭和60年9月11日

特許庁長官 宇賀道郎 殿

1. 事件の表示

昭和60年特許第168175号

2. 発明の名称 ジ低級アルキルフェノール防導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

株式会社 大塚製薬工業

4. 代理人

大阪市東区平野町2の10 沢の鶴ビル 電話06-203-0941(内)

(6521)弁理士三枝英二

5. 補正命令の日付

自発

6. 補正により増加する発明の数  
なし

7. 補正の対象 明細書中「発明の詳細な説明」の項

8. 補正の内容

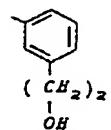
別紙添付の通り

方式  
特許

補 正 の 内 容

- (1) 明細書第32頁に記載の第1表中化合物No  
36のR<sup>1</sup>の項の記載を次の通り訂正する。

「



(塩酸塩)

(以上)